ALKALOIDSYNTHESEN
DER
APORPHINREIHE
(METHYLDICENTRIN)

DR. KURT BRINKMANN

1910

Alkaloidsynthesen der Aporphinreihe (Methyldicentrin)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

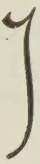
Hohen Philosophischen Fakultät

der Universität Marburg

vorgelegt von

Kurt Brinkmann

aus Hamburg



Marburg 1928

Gedruckt bei A. Bernecker, Buchdruckerei und Verlag, Melsungen

Als Dissertation angenommen am 19. Februar 1928

Berichterstatter: Geh. Reg.-Rat Professor Dr. v. Auwers

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Februar 1928.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

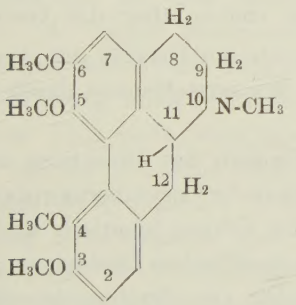
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556026_0086

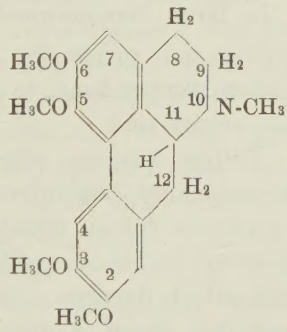
Theoretischer Teil.

Dieser Arbeit war als Ziel die Synthese des Dicentrins gesetzt, eines Alkaloids vom Isochinolin-Phenanthrentypus wie Gadamer annahm, als er im Jahre 1911 die hypothetische Formel dieses Körpers aufstellte[1]). Als einfachster Vertreter dieser Körperklasse ist das Aporphin anzusehen, das ohne Seitenketten nur aus dem kombinierten Isochinolin-Phenanthrenkern besteht[2]). Durch Eintritt von Seitenketten verschiedener Art, Zahl und Stellung gelangt man zu den Aporphinderivaten, die in vieler Hinsicht von Interesse sind und eine wichtige Gruppe der Alkaloide bilden. So seien hier nur genannt das Apomorphin, Corytuberin, Corydin, Isocorydin, Bulbocapnin und das Glaucin. Die verschiedene Stellung der Seitenketten — abgesehen von der Art — machte es wünschenswert, die Aporphinalkaloide in zwei Untergruppen einzuteilen. Nach den typischen Vertretern wurden sie Corytuberin- und Glaucingruppe genannt[3]). Die Formelbilder zeigen, dass in der Corytuberinuntergruppe I die Substitution in der 3,4-Stellung, in der Glaucinuntergruppe II dagegen in der 2,3-Stellung eingesetzt hat.

I.



II.



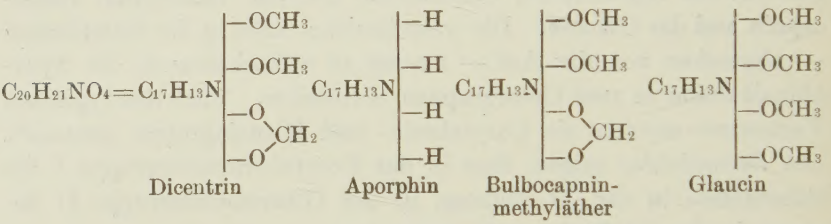
Grosse Aehnlichkeit mit einigen Alkaloiden der Aporphinreihe stellte Gadamer beim Dicentrin fest. Diese Base wurde zuerst von Heil[4]) aus den Rhizomen der Dicentra formosa isoliert. Als

[1]) Archiv 249, 698 (1911).
[2]) Archiv 263, 81 (1925).
[3]) Archiv 249, 498 (1911).
[4]) Archiv 241, 313 (1903).

später die gleiche Base in der Dicentra pusilla von Y. Asahina[5]) nachgewiesen werden konnte, nannte er dieses Alkaloid Dicentrin.

Asahina hatte durch die Elementaranalyse die Formel des Dicentrins mit $C_{20}H_{21}O_4N$ gefunden, und konnte von den vier Sauerstoffatomen zwei als Methoxylgruppen nachweisen, von den beiden anderen konnte er nur feststellen, dass sie nicht als Hydroxylgruppen vorliegen. Das Dicentrin war ausserdem noch als tertiäre Base erkannt worden, und neben dem Schmelzpunkt, dem spezifischen Drehungsvermögen und dem Verhalten gegenüber den gebräuchlichen Farbreagentien war nichts weiter von dem Alkaloid bekannt.

Unter der Voraussetzung, dass die beiden Sauerstoffatome, deren Bindung noch unbekannt war, als Dioxymethylengruppe vorliegen, löst sich die gefundene, empirische Formel folgendermassen auf:



Dicentrin — Aporphin — Bulbocapninmethyläther — Glaucin

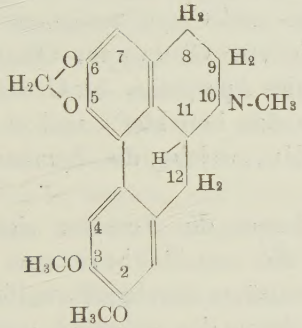
Eine auffallende Uebereinstimmung aller vier Körper zeigt sich in ihren Grundformeln. Diese stellen aber das Gerüst des Aporphins dar, sodass das Dicentrin als ein Derivat des Aporphins angesehen werden kann, in dem vier Wasserstoffatome durch Seitenketten ersetzt sind.

Völlige Analogie zeigen die Formeln des Dicentrins und des Bulbocapninmethyläthers (eines Vertreters der Corytuberingruppe), was zur Annahme führen könnte, dass die Körper identisch sind. Der Unterschied im Schmelzpunkt und im spezifischen Drehungsvermögen spricht jedoch dagegen. Es muss daher eine Stellungsisomerie der Seitenketten dieser Körper vorliegen. Von den bisher bekannten Aporphinalkaloiden konnten Dioxymethylengruppen nur in der 5,6-Stellung nachgewiesen werden, sodass aus diesem, wie aus anderen Gründen, die Gadamer in seinen eingehenden Arbeiten über Corydalisalkaloide näher erläutert[6]), die 5,6-Stellung für die Dioxymethylengruppe im Dicentrin angenommen werden darf. Der Corytuberingruppe konnte das Dicentrin aus oben genannten Grün-

[5]) Archiv 247, 201 (1909).

den nicht angehören, sondern musste ein Stellungsisomeres dieser Gruppe sein, wie sie in den Glaucinderivaten vorliegen.

Obgleich weder auf synthetischem noch auf abbauendem Wege irgendwelche Versuche gemacht waren, um die Konstitution des Dicentrins sicherzustellen, also positive Unterlagen für die Aufstellung einer Konstitutionsformel fehlten, wagte Gadamer auf Grund der im vorhergehenden Abschnitt behandelten Ueberlegungen, sowie einiger — weiter unten aufgeführten — Vergleichsreaktionen im Jahre 1911 folgende Formel für das Dicentrin aufzustellen.



Unterstützt wurde die Formel durch die praktischen Vergleiche des Dicentrins mit den verwandten Alkaloiden Bulbocapnin und Glaucin. So zeigten beispielsweise die Farbreaktionen eine grosse Aehnlichkeit sowohl mit dem Glaucin als auch mit dem Bulbocapnin. Die Einwirkung konz. Schwefelsäure rief die den Aporphinalkaloiden mit einer Dioxymethylengruppe charakteristische violette Färbung hervor, welche von dioxymethylenfreien Aporphinderivaten nur mit Formaldehydschwefelsäure erzielt wird. Es ist daher anzunehmen, dass konz. Schwefelsäure aus Dioxymethylengruppen Formaldehyd abspaltet und als Formaldehydschwefelsäure nunmehr die typische Färbung der Aporphinderivate gibt. Die eingetretene Reaktion kann als Stütze für die angenommene Dioxymethylengruppe angesehen werden.

Auch die physikalischen Eigenschaften wie Schmelzpunkt, spezifisches Drehungsvermögen, Löslichkeit der freien Base und ihrer Salze, und endlich die physiologische Wirkung des Dicentrins zeigten, mit den gleichen Eigenschaften des Glaucins verglichen, grosse Aehnlichkeit, sodass man mit ziemlicher Sicherheit die Richtig-

[6]) Archiv 249, 503 (1911).

keit der von Gadamer aufgestellten Dicentrinformel annehmen durfte. — Den Beweis sollte die Synthese erbringen.

Mein hochverehrter Lehrer, Herr Geheimrat Professor Dr. J. Gadamer, übertrug mir die Aufgabe, Dicentrin auf synthetischem Wege herzustellen, um somit einen endgültigen Konstitutionsbeweis zu geben.

1. Teil.

Von grosser Bedeutung für den Gang der Synthese waren die Arbeiten Gadamers im Jahre 1911, in denen er die Ueberführung des konstitutionsmässig aufgeklärten Opiumalkaloids »Papaverin« in das Glaucium- und Corydalisalkaloid Glaucin beschreibt[7]). Desgleichen die Arbeit von Gadamer, Oberlin und Schoeler, die von der Synthese des Aporphins, der Grundsubstanz der Isochinolin-Phenanthren-Alkaloide berichtet[8]), und endlich die Arbeit von Gadamer und Oberlin, welche die Synthese des Apomorphins zum Ziele hatte[9]).

In allen Fällen hatten die Forscher sich zur Durchführung der Synthese eng an die von Pschorr zum ersten Male mittels der β-Phenyl-o-nitrozimmtsäure durchgeführte Phenanthrensynthese[10]) gelehnt und konnten durch den glücklich gelungenen Aufbau des Glaucins, sowie des Aporphins, die Uebertragbarkeit dieser Arbeitsmethode auch auf komplizierter gebaute Körper beweisen.

Während Gadamer bei seiner Glaucinsynthese von dem bereits bekannten Papaverin ausgehen konnte, lagen die Verhältnisse bei der Dicentrinsynthese insofern etwas schwieriger, als das bisher unbekannte 1-(6-Nitro-veratryl)-hydrastinin erst hergestellt werden musste. Wenn auch die spätere Aporphinarbeit einen guten Weg zur Herstellung dieses Körpers zeigte, auf dem nämlich das im Grundgerüst gleiche 1-(6-Nitro-benzyl)-isochinolin[11]) hergestellt worden war, so hatte die darauf folgende Apomorphinarbeit gelehrt, dass dieser Weg nicht immer zum Ziele führt. Auch aus den Arbeiten von Robinson und Robinson[12]) ging völlig eindeutig hervor, dass die Versuche, das 1-(6-Nitroveratryl)-hydrastinin herzustellen, alle an der gleichen Klippe zerschellten, die auch die Apomorphinsynthese nicht zur Durchführung gelangen liess.

[7]) Archiv 249, 680 (1911).
[8]) Archiv 263, 81 (1925).
[9]) Dissertation 1923 Marburg.
[10]) B. 29, 496 (1896).
[11]) Archiv 263, 81 (1925).
[12]) Chem. Soc. 105 (1914) 1457.

Ein anderer Weg war durch die Arbeiten von Scholl gegeben, der die Abspaltung von aromatisch gebundenem Wasserstoff unter Verknüpfung der Kerne an aromatischen Ketonen durch Aluminiumchlorid durchgeführt hatte[13]). Da auch an substituierten, aromatischen wie an heterocyklischen Ketonen [14]) seine Arbeiten mit Erfolg gekrönt waren, hatten bereits Gadamer und Oberlin Versuche gemacht, diese Methode auf die synthetische Alkaloidchemie zu übertragen.

Das zu diesem Zwecke angewandte, von Goldschmidt zuerst dargestellte, Papaveraldin [15]) liess sich jedoch durch die verschiedensten Versuchsanordnungen nicht in das dem Glaucin oder dem Corytuberin-dimethyläther entsprechende Derivat verwandeln. Statt dessen hatte man aber eine verseifende Wirkung des Aluminiumchlorids feststellen können, wie sie auch von Hartmann und Gattermann [16]) schon früher beobachtet wurde, das, wie spätere Arbeiten von Oberlin [17]) zeigten, auf Dioxymethylengruppen noch leichter einwirkte als auf Methoxylgruppen. Schon aus diesem Grunde, abgesehen von dem Versagen der Scholl'schen Methode bei Alkaloiden, und dem Uebelstande, auch hier erst das unbekannte 1-(Veratroyl)-hydrastinin herzustellen, ist dieser Weg völlig unmöglich.

Eine andere Methode, das unbekannte 1-(6-Nitroveratryl)-hydrastinin zu erhalten, ist der Weg, den Gadamer und Kondo vor dem Kriege einschlugen. Hiernach bediente man sich einer von A. Pictet und A. Gams [18]) bei der Berberinsynthese angewandten Arbeitsweise. — Homopiperonylamin und Homoveratrumsäurechlorid werden kondensiert, und das erhaltene Kondensationsprodukt wird mit Phosphorpentoxyd in Xylollösung behandelt, um durch Abspaltung von einem Molekül Wasser den Isochinolinringschluss zu erzielen. Da es jedoch nicht gelang, das erhaltene Dihydropapaverinderivat zu nitrieren, versuchten oben genannte Forscher durch Dehydrierung zu einem echten Papaverinderivat zu gelangen, an dem die Nitrierung wahrscheinlicher ist, da es schon früher gelungen war, das Papaverin zu nitrieren. Alle in dieser Richtung unternommenen Versuche scheiterten jedoch, und man war zu den glei-

[13]) A. 394, 111 (1912). A. 398, 82 (1913). B. 55, 109, 118, 324, 330 (1922). B. 56, 324 (1923).
[14]) B. 55, 111 (1922).
[15]) M. 6, 954 (1885); M. 7, 485 (1886).
[16]) B. 25, 3531 (1892).
[17]) Archiv 256 (1927).
[18]) B. 42, 2943.

chen Ergebnissen gekommen, die Pictet und Gams im Jahre 1909[19]) erhalten hatten.

Infolge des plötzlichen Kriegsausbruchs wurden diese Arbeiten nicht fortgeführt, da Herr Kondo als Japaner Deutschland sofort verliess. Da aber in einer späteren Arbeit von Gadamer und Schoeler, welche die Synthese des Aporphins behandelt (l. c.), dieser Weg gleichfalls als unbrauchbar erkannt wurde, während eine von Robinson und seinen Mitarbeitern vorgeschlagene Synthese für Benzylisochinolinderivate erfolgreich war[20]), wurde von dem recht umständlichen Weg von Pictet und Gams einstweilen abgesehen, um zuerst die Kondensation des Hydrastinins mit dem 6-Nitrohomoveratrol nochmals zu versuchen bzw. solche mit Dinitrohomoveratrolen auszustellen.

Nach Beendigung dieser Arbeit wurden Arbeitsmethoden veröffentlicht, die eine leichte Darstellung des gesuchten 1-(6-Nitroveratryl)-hydrastinin ermöglichen, und somit die Synthese des Dicentrins bedeutend erleichtern. Der grossen Bedeutung wegen, die diese Methoden für die Alkaloidsynthesen der Aporphin- wie der Berberinreihe haben, seien sie hier kurz erwähnt.

Sowohl Mannich und Walter[21]), wie unabhängig von diesen Rosenmund, Nothnagel und Riesenfeld[22]) haben die Arbeitsweise von Pictet und Gams (l. c.), welche letztere Forscher zu ihrer Papaverinsynthese benutzten, insofern abgeändert, als sie nicht von dem sehr umständlich herzustellenden Homoveratroyl-oxy-homoveratrylamin ausgingen, sondern von dem entsprechenden Methyläther, der nach einer von Rosenmund angegebenen Methode verhältnismässig leicht zu gewinnen ist[23]). Die neue Synthese des Papaverins verläuft somit nach folgendem Schema: 3,4-Dimethoxy-ω-nitrostyrol wird in Natriummethylat aufgelöst und dann vorsichtig mit Essigsäure angesäuert. Durch Einengen der schwach sauren Lösung im Vakuum bei 50° und nachheriger Verdünnung des Rückstandes mit Wasser wird der Nitroäther in guter Ausbeute abgeschieden. Eine darauffolgende Reduktion mit verkupfertem Zinkstaub und 85%iger Ameisensäure verwandelt den Nitroäther in die betreffende Aetherbase. Nach Schotten-Baumann oder

[19]) l. c. Pictet und Finkelstein B. 42, 1979.
[20]) Hope und Robinson Soc. 99, 1153, 2114 (1911), 103, 361, 105, 2085 (1914) Perkin und Robinson Soc. 99, 775 (1911) Robinson und Robinson Soc. 105, 1456 (1914), 111, 958 (1917).
[21]) Archiv 265, 1 (1927).
[22]) B. 60, 392 (1927).
[23]) B. 46, 1034 (1913).

in Pyridin kann das erhaltene 3,4-Dimethoxyphenyl-1-(α-methoxy-βaminoäthan) mit Homoveratrumsäurechlorid acyliert werden. Dieses Acylprodukt geht beim Erwärmen mit Phosphoroxychlorid in Xylol oder Benzol unter Abspaltung von einem Molekül Wasser und einem Molekül Methanol in Papaverin über.

In ganz analoger Weise ist es Mannich und Walter[24]) gelungen, auch das 6,7-Dioxymethylen-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-isochinolin herzustellen, welches nach der Methylierung am Stickstoff und Nitrierung des Benzylkernes in 6-Stellung durch Reduktion in ein Aminolaudanosinderivat übergeführt werden könnte, das nun nach Gadamer durch Diazotierung und Verkochung das Dicentrin liefern müsste. Dass der Verlauf dieser Synthese glatt durchführbar ist, dafür bürgen die Arbeiten Kondos[25]), der die Reaktionen bereits bis zum Diazoniumsalz durchführte und ausserdem die Arbeiten von Harworth, Perkin und Rankin[26]), welche die Synthese des Dicentrins vollendeten.

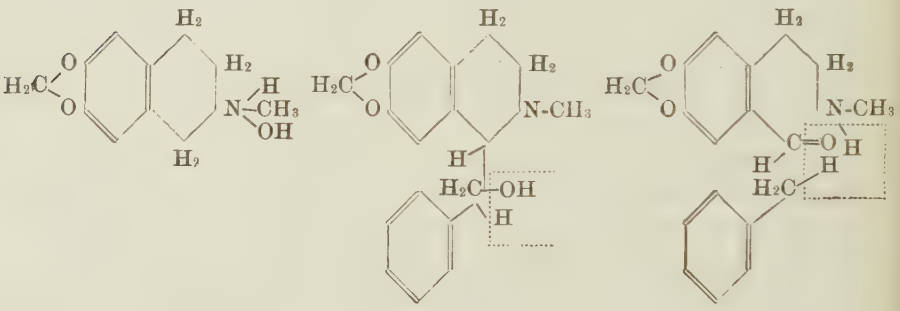
Noch einfacher erscheint eine Vorschrift zur Synthese von Isochinolin-benzylderivaten, nach der Ernst Späth[27]) und Alfred Burger das Opiumalkaloid »Papaverin« synthetisierten. Die Forscher stellten nach einer von Bischler und Napiralski[28]) und später von Pictet und Gams[29]) verbesserten, sehr einfachen Methode das Dihydropapaverin dar, und dehydrierten nun diesen Körper durch einstündiges Erhitzen auf 200° unter Luftzutritt und bei Gegenwart von 40%igem Palladium-Asbest. 73% der berechneten Menge von Papaverin wurden erhalten.

Diese ausgezeichnete und einfache Dehydrierungsmethode, die bereits von Zelinsky[30]) und anderen Forschern mit Erfolg angewandt wurde, dürfte für viele Alkaloidsynthesen wegweisend sein, sofern es gelingt, auch andere Papaverinderivate nach dieser Methode darzustellen.

Wie aus dem Obengesagten hervorgeht, hängt die Durchführung der Dicentrinsynthese lediglich davon ab, ob es gelingt, das bisher unbekannte Laudanosinderivat 1-(6-Nitroveratryl)-hydrastinin herzustellen. Zur Erlangung dieses Körpers wollten wir uns die Reaktionsfähigkeit der freien Hydroxylbasen der Isochinolinderivate

[24]) Archiv 265, 1 (1927).
[25]) C. 2, 1764 (1925). Journ. Pharm. Soc. Japan 1925, Nr. 519, 2—4.
[26]) C. 1, 1202 (1926). Chem. Soc. 127, 1453 (1925).
[27]) B. 60, 704.
[28]) B. 26, 1903 (1893).
[29]) B. 42, 2943 (1909).
[30]) B. 44, 3121 (1911).

nutzbar machen, die auch Liebermann[31]), sowie Robinson (l. c.), mit ihren Mitarbeitern in verschiedenen Arbeiten als Kondensationskomponente mit Erfolg benutzten. — Die quartären Basen Hydrastinin, Methyl-hydrastinin, Cotarnin, Berberin und N-methyl-isochinoliniumhydroxyd zeigen nämlich recht eigentümliche Tautomerieerscheinungen, deren einzelne Formen, Körpern mit beweglichen Wasserstoffatomen gegenüber, die Kondensationsmöglichkeit gut veranschaulichen. Nachfolgende Beispiele mögen die tautomeren Formen der Ammoniumbase des Hydrastinins und ihre Kondensationsmöglichkeit zeigen.



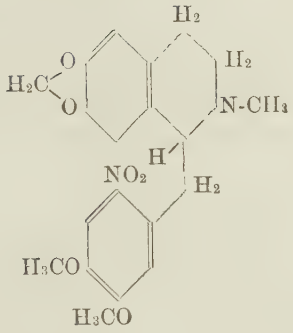
Während Cotarnin und N-methyl-isochinoliniumhydroxyd, wie Robinson zeigte (l. c.), mit Homoveratrol oder besser noch mit Nitro-homoveratrolen Kondensationsprodukte ergaben, und Oberlin die hervorragende Kondensationsfähigkeit des Methylhydrastinins mit den verschiedensten Körpern bewiesen hatte[32]), verhielt sich das Hydrastinin recht negativ, und so war es Robinson nicht gelungen, das für unsere Arbeit in Frage kommende 1-(6 Nitroveratryl-hydrastinin herzustellen (l. c.). In der Annahme, dass bei Abänderung der Versuchsbedingungen die Kondensation zu erhalten wäre, begannen wir mit Versuchen, Hydrastinin und 6-Nitro-homoveratrol zu kondensieren.

Nach gelungener Kondensation würden wir einen Körper erhalten mit folgender Konstitution:

---

[31]) B. 37, 211, 2738, 2744 (1904).

[32]) Archiv 265, 274 (1927.)



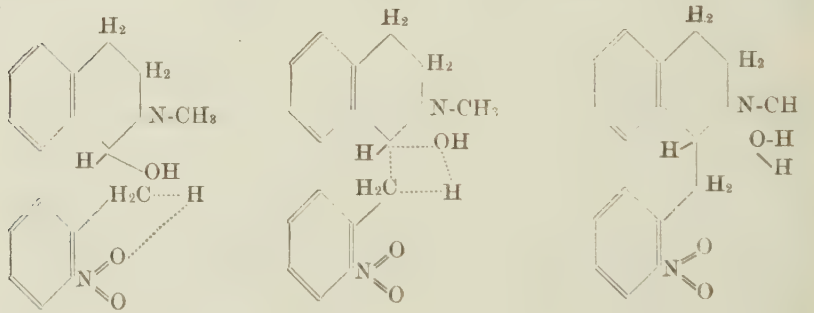
Es ist leicht zu erkennen, dass dieses ein Laudanosinderivat ist, welches bereits in der gewünschten 6-Stellung nitriert ist. Analog der Glaucin- und Aporphinsynthese von Gadamer (l. c.) und Gadamer, Oberlin und Schoeler (l. c.) würde durch Reduktion das betreffende Aminolaudanosinderivat erhalten werden, das wiederum durch Diazotierung und Verkochung in das d,l-Dicentrin übergeführt werden könnte.

Trotzdem wir ein Jahr lang in ununterbrochener Folge unsere Versuche zur Kondensation fortsetzten und die verschiedensten Bedingungen wählten, gelang es uns nicht, das gewünschte Kondensat zu erhalten. Es würde zu weit führen, alle Versuchsbedingungen einzeln aufzuführen, so sei hier nur in aller Kürze ein Ueberblick von den verschiedensten Anordnungen gegeben. Wir arbeiteten sowohl mit Methanol als auch mit Aethanol als Lösungsmittel, und gaben die Komponenten im stöchiometrischen Verhältnis wie im wechselnden Ueberschuss der einen oder anderen Komponente hinzu. Auch der Zusatz von Natriummethylat, Natriumäthylat oder Kaliumkarbonat als Kondensationsmittel sowie Abänderung der Reaktionstemperatur zeigten kein Gelingen. Selbst Versuche im Bombenrohr bei 100° und verschiedener Reaktionsdauer — von einer bis fünfzig Stunden — wie das Zusammenschmelzen der Komponenten im Vakuum scheiterten. Desgleichen ohne Erfolg waren die Versuche, das Chlorhydrat des Hydrastinins und 6-Nitro-homoveratrol unter Zugabe von Kondensationsmitteln zum gewünschten Laudanosinderivat zu kondensieren. In allen Fällen färbt sich die Reaktionsflüssigkeit je nach der Temperatur und Reaktionsdauer gelb bis tiefrot.

Eine nur kurze Beschreibung der Aufarbeitung der Kondensationsversuche mag auch hier erwähnt werden. Man filtrierte

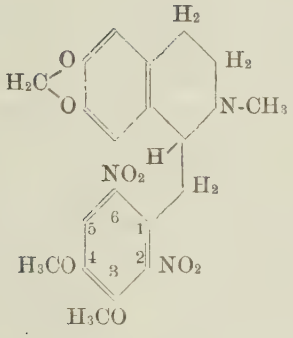
vom Ausgeschiedenen ab, engte die alkoholische Mutterlauge im Vakuum stark ein und nahm den Rückstand dann mit wenig Eisessig auf, um ihn gesondert zu verarbeiten. Die ausgeschiedenen Kristalle löste man gleichfalls in Eisessig und goss darauf viel Wasser. Hierbei schied sich das unveränderte 6-Nitro-homoveratrol ab, da es in stark verdünnter Essigsäure praktisch unlöslich ist. Die filtrierte, klare Lösung musste nun noch die Base enthalten. Durch Ausätherung der ammoniakalisch gemachten Flüssigkeit wurde jedoch nie eine Base erhalten, auch durch Natronlauge konnte keine Base in Freiheit gesetzt werden. Da auch die nach gleichem Schema aufgearbeitete Mutterlauge keine Base enthielt und das 6-Nitro-homoveratrol fast quantitativ zurückgewonnen wurde, konnte keine Kondensation eingetreten sein. Es schien somit ein Erfolg auf diesem Wege ziemlich aussichtslos, weshalb wir uns der Kondensation von Dinitro-homoveratrolen mit Hydrastinin zuwandten.

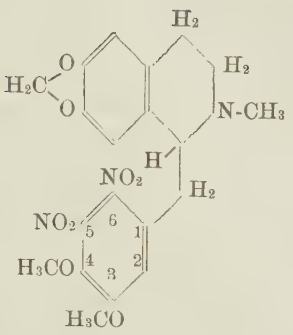
Sofern die Annahme Robinson's richtig ist, dass eine Nitrogruppe im Molekül der nicht basischen Komponente ein Wasserstoffatom der Methyl-Gruppe derselben weit reaktionsfähiger macht, wie es etwa durch nachfolgendes Schema ausgedrückt sein soll, müssten



zwei Nitrogruppen im gleichen Molekül die Beweglichkeit des reaktionsfähigen Wasserstoffatom's noch mehr vergrössern. Auf diese Annahme gestützt wählten wir die, für unsere Synthese in Frage kommenden, von Oberlin dargestellten Dinitro-toluolderivate, »2,6-Dinitro-homoveratrol« und »5,6-Dinitro-homoveratrol« zur Kondensation mit Hydrastinin.

Im Falle des Gelingens der Kondensationen müssten wir Körper folgender Struktur erhalten:





Eine partielle Reduktion dieser Körper, wie sie von Oberlin[33]) am 2,6-Dinitro-homoveratrol bereits mit Erfolg durchgeführt wurde, sollte uns dann die dazugehörigen Nitraminderivate liefern. Je nach der Stellung der reduzierten Nitrogruppe würde die weitere Verarbeitung folgende sein:

Im Falle der Reduktion der 6-Nitro-Gruppe sollte eine Diazotierung und Verkochung zur Phenanthrenringbindung vorgenommen werden, um dann das erhaltene Nitro-dicentrin durch Reduktion und darauffolgender Diazotierung und Verkochung in alkoholischer Lösung in das d,l-Dicentrin überzuführen. Sofern aber die Reduktion zuerst die 2- bzw. 5-Nitro-Gruppe angreift, wäre durch Diazotierung und Verkochung in alkoholischer Lösung diese Gruppe zu entfernen, und nach der Reduktion könnte durch Diazotierung und Verkochung in saurer Lösung die Phenanthrenringbindung hervorgerufen werden, um zum Dicentrin zu gelangen. Welche der Nitro-Gruppen bei der partiellen Reduktion angegriffen wird, würde eine Oxydation der Nitraminbase zeigen, indem die hierbei erhaltene Nitroveratrumsäure die Stellung der noch vorhandenen Nitro-Gruppe angibt.

Wie die Praxis später zeigte, gelang es uns auch bei diesen Versuchen nicht, die erwünschten Kondensate zu erhalten, obgleich wir auch hier, wie schon oben erwähnt, unsere Versuchsbedingungen in den verschiedensten Richtungen änderten. Das 1-(6-Nitroveratryl)-hydrastinin auf diesem Wege zu erhalten, erschien somit völlig aussichtslos, und es blieb uns nur noch der einzige, wenn auch recht umständliche Weg zu versuchen übrig, den Pictet und Gams zur Berberinsynthese benutzten (l. c.).

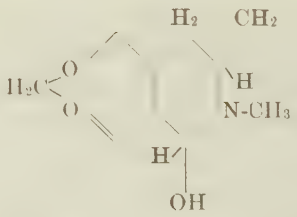
[33]) Archiv 263, 641 (1925).

Da aber einerseits Gadamer und Schoeler (l. c.) bei ihren Versuchen auf diesem Weg das 1-(6-Nitrobenzyl)-dihydroisochinolin herzustellen keinen Erfolg hatten, weil sie von dem bereits nitrierten Phenylessigsäurechlorid ausgingen, und andererseits Gadamer und Kondo erfolglos versuchten, das 1-Veratryl-6,7-dioxymethylen-dihydroisochinolin zu nitrieren oder zu dehydrieren, wollten wir uns eng an den vorgeschriebenen Weg halten, damit wir erst das schon von Pictet und Gams dargestellte 1-Veratryl-(6,7-dioxymethylen-dihydroisochinolin) erhielten (l. c.). Nach erfolgter Methylierung am Stickstoff und darauffolgender Reduktion zum Tetrahydroderivat sollte dieses nun der Nitrierung unterworfen werden. Nach den Erfahrungen, die Oberlin am Homoveratrol sammelte (l. c.), war anzunehmen, dass auch bei diesen dreikernigen Körpern die 6-Stellung des Veratrylkernes sehr leicht der Nitrierung zugänglich sei.

Bevor wir jedoch die Synthese nach dieser Methode zur Durchführung bringen konnten, veröffentlichten Harworth, Perkin und Rankin im Jahre 1925 die Synthese des d,l-Dicentrins (l. c.) nach oben besagter Methode, sodass es sich für uns erübrigte, diese Arbeit zu vollenden, da hierdurch die im Jahre 1911 von J. Gadamer aufgestellte Dicentrinformel bewiesen worden ist.

2. Teil.

Durch den Misserfolg, der uns bei den vielseitigen Kondensationsversuchen des Hydrastinins beschieden war, und angeregt durch die erfolgreichen Kondensationen des Cotarnins und N-Methyl-isochinolinium-hydroxyds, wandten wir uns nunmehr einem anderen Isochinolinderivat, dem Methylhydrastinin zu, um hiermit ein Kondensat herzustellen, welches dann, wie schon oben beim Hydrastinin beschrieben, in das Methyl-dicentrin übergeführt werden sollte.



Dieses in Pflanzen bisher noch nicht aufgefundene Alkaloid erregte dennoch unser Interesse, da wir einmal Gelegenheit hatten,

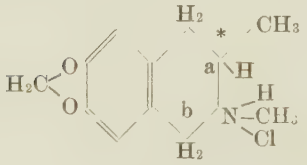
den von uns eingeschlagenen Weg zur Dicentrinsynthese analog hier anzuwenden, andererseits aber gelangen wir zu einem Körper, der noch eine Methyl-Gruppe mehr als das Dicentrin enthält und somit vielleicht physiologisch von Interesse sein kann.

Als Ausgangsmaterial wählten wir nun die freie Base des Methylhydrastinins und das 6-Nitro-homoveratrol, und begannen unsere Kondensationen nach den von Liebermann (l.c.) und Robinson (l. c.) angegebenen Methoden, wie wir sie auch schon bei dem Hydrastinin versucht hatten. Von grossem Nutzen waren uns auch die Angaben, die uns Herr Dr. Oberlin in freundlicher Weise überlassen hatte. Oberlin hatte bereits Vorversuche zu dieser Kondensation mit Erfolg begonnen, sodass wir nur die Methode auszubauen brauchten. Unter den vielen, verschiedensten Versuchen wählten wir den heraus, der uns am geeignetsten erschien und uns die beste Ausbeute brachte.

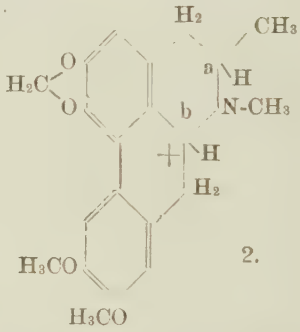
So hatte uns die Erfahrung gelehrt, dass ein zu langes Erhitzen des Reaktionsgemisches die Ausbeute erheblich beeinträchtigt, da dann ein Teil des Methylhydrastinins zersetzt und somit der Kondensation entzogen wird. Wir fanden dann bei der Aufarbeitung eine grössere Menge unverändertes 6-Nitro-homoveratrol als bei Ansätzen, die nur sehr kurz erwärmt worden waren. Auch hatte es sich gezeigt, dass Kondensationsmittel wie Natriumäthylat die Reaktion entschieden begünstigten, sodass wir stets mit diesem Mittel arbeiteten. Von Bedeutung für die Ausbeute, wie für die leichtere Aufarbeitung der Ansätze war noch die Zeit vom Ende des Erwärmens bis zur Verarbeitung. Da das entstehende Kondensat in Aethanol schwerer löslich ist als die Ausgangskörper, scheidet es sich allmählich aus, und erst nach einigen Tagen ist dieser Vorgang beendet. Empfehlenswert ist es daher, die Kondensate dunkel und möglichst kalt eine Woche bis zur Weiterverarbeitung zurückzustellen. Da das entstehende Kondensationsprodukt eine tertiäre Base sein müsste, die durch die vorhandene Nitro-Gruppe in ihrer Basizität noch geschwächt wird, war anzunehmen, dass sie sich aus ammoniakalischer Lösung ausäthern lässt, während das Methylhydrastinin als quartäre Base unter diesen Bedingungen nicht ausschüttelbar wäre. Die praktische Unlösbarkeit des 6-Nitro-homoveratrols in schwach sauren, wässerigen Lösungen wiederum sollte uns eine gute Methode geben, die in dem Reaktionsgemisch möglicherweise vorhandenen drei Körper zu trennen. Diese Erwartung bewahrheitete sich tatsächlich, und wir konnten so das

gesuchte 1-(6-Nitroveratryl)-methylhydrastinin in einer etwa 75%igen Ausbeute erhalten. Durch Umlösen aus Aethanol erhielten wir hellgelbe, wohlausgebildete Kristallplättchen, die einen scharfen Schmelzpunkt bei 158° zeigten. Sowohl die leichte Löslichkeit in verdünnten Säuren und Wiederausfällung durch Ammoniak, sowie das Verhalten gegenüber den gebräuchlichsten Alkaloidreagentien und die Analysen zeigten uns an, dass wir das gewünschte Produkt hatten.

Als synthetisches Produkt ist das von uns verwandte Methylhydrastinin optisch inaktiv. Wie die Betrachtung der Formel lehrt, ist im Ringsystem des Methylhydrastinins bereits ein asymmetrisches Kohlenstoffatom vorhanden. (Formel 1.*)



1.



2.

Durch Kondensation wird auch das andere, dem Stickstoff benachbarte Kohlenstoffatom asymmetrisch (Formel 2. +), sodass wir theoretisch zwei Racemkörper zu erwarten hätten, die uns durch Spaltung vier optisch aktive Produkte liefern müssten. Benennen wir die asymmetrischen Kohlenstoffatome a und b, so müssten wir die beiden Racemkörper x und y erhalten, die sich aus den optisch aktiven Komponenten 1 und 2 sowie 3 und 4 zusammensetzen.

a+	a—			a+	a—		
b+	b—			b—	b+		
1.	2.			3.	4.		
	x				y		

Bei der Reinigung unseres synthetischen Kondensationsproduktes gelang es uns eine geringe Menge einer Base zu isolieren, die einen höheren Schmelzpunkt hatte als das Erstere, deren Analysen aber genau auf die Formel des Kondensationsproduktes passten,

sodass wir diese Nebenbase als zweite Racemverbindung ansehen durften.

Um die optisch aktiven Eigenschaften unserer Körper schneller und besser kennen zu lernen, beabsichtigten wir, unsere Synthese mit d- und l-Methyl-hydrastinin nebeneinander durchzuführen. Leider mussten wir aber dieses Vorhaben aufgeben, da es uns weder mit d-Weinsäure, a-Bromcampher-pi-sulfosäure noch mit Camphersulfosäure gelungen war, die Spaltung des d,l-Methylhydrastinins durchzuführen.

Auch unsere späteren Versuche, das synthetische Methyldicentrin nach den Angaben von[34]) Gadamer, Kuntze; Kuntze; sowie nach Harworth, Perkin und Rankin[35]) zu spalten, waren ohne Erfolg, sodass wir über die optischen Eigenschaften des Methyldicentrins vorläufig noch nichts sagen können.

Die weiteren Schritte bis zum Methyldicentrin erfolgten nun in verhältnismässig glatter Weise. Die Reduktion der Nitrobase versuchten wir mit Zinn und Salzsäure nach den Angaben von Pschorr[36]), sowie Gadamer, Oberlin, Schoeler[37]), ferner mit Natrium-hydrosulfit und schliesslich auch mit Zinnchlorür und Salzsäure. Da letztere Reduktionsmethode uns die besten Ausbeuten lieferte, verarbeiteten wir hiernach unsere Nitrobase und erhielten ein rein weiss gefärbtes, in Eisessig schwer lösliches Zinndoppelsalz, das jedoch leicht in Wasser löslich ist und durch Schwefelwasserstoff gut zerlegt werden kann. Der leichten Oxydierbarkeit wegen bereitete es uns anfänglich Schwierigkeiten, das erhaltene l-(6-Aminoveratryl)-methylhydrastinin in analysenreiner Form zu erhalten, zumal es in den gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr leicht löslich ist. Später gelang es uns jedoch die Base aus Aether durch Animpfen in rein weissen Nädelchen, die zu Büscheln geordnet sind, zu erhalten. Der konstante Schmelzpunkt lag bei 114°. Sowohl die Analysen, wie die Möglichkeit, das erhaltene Produkt zu diazotieren und weiter mit Resorcin zu einem roten Farbstoff zu kuppeln, zeigten an, dass wir die gewünschte, primäre Aminbase hatten. Auch konnte durch Zusatz von Kupferpulver zur Diazoniumlösung eine lebhafte Stickstoffentwicklung beobachtet werden, und endlich trat auf Zusatz von Ferrichloridlösung zur schwach angesäuerten

[34]) Archiv 249, 598.
[35]) C. 1 (1926), 2800. Chem. Soc. 1926, 29—32.
[36]) B. 37, 1926 (1904).
[37]) Archiv 263, 82 (1925).

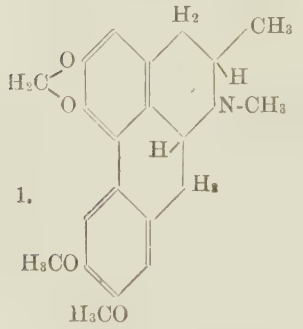
Aminlösung eine tiefblaue Farbe auf, wie sie von Harworth, Perkin und Rankin auch bei dem 1-(6-Aminoveratryl)-tetrahydrohydrastinin beobachtet worden war (l. c.).

Die Ueberführung des so erhaltenen 1-(6-Aminoveratryl)-methylhydrastinins in das Methyldicentrin sollte nun nach der Pschorr'schen Phenanthrensynthese (l. c.) vorgenommen werden, indem die saure Lösung der Aminbase diazotiert und mit Kupferpulver behandelt wurde.

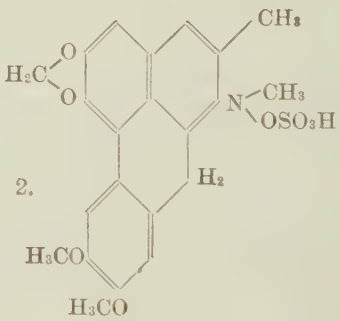
Hierbei konnten wir uns die von Gadamer bei der Glaucinsynthese gesammelten Erfahrungen (l. c.) zunutze machen. Da dieser bei der Zersetzung des Diazoniumsalzes des Aminolaudanosins nicht nur das Glaucin, sondern noch eine Anzahl anderer Basen, deren Bildung theoretisch auch zu erwarten war, isolieren konnte, war anzunehmen, dass nun bei der Diazotierung und Verkochung des 1-(6-Aminoveratryl)-methylhydrastinins ausser dem Methyldicentrin (1), auch folgende Nebenprodukte entstehen würden.

2. Ein Dehydro-methyldicentrinsulfat, welches aus 1. durch Wasserstoffabgabe unter Bildung der Körper 3. u. 4. entstanden sein kann.
3. 1-Veratryl-methylhydrastinin.
4. 1-(6-Oxyveratryl)-methylhydrastinin.
5. Bis-(1-veratryl-methylhydrastinin).

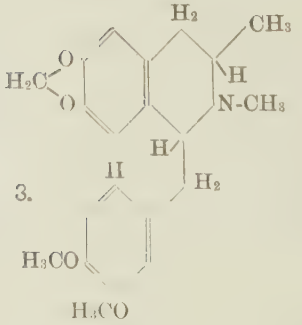
1.



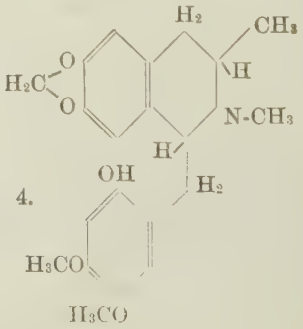
2.



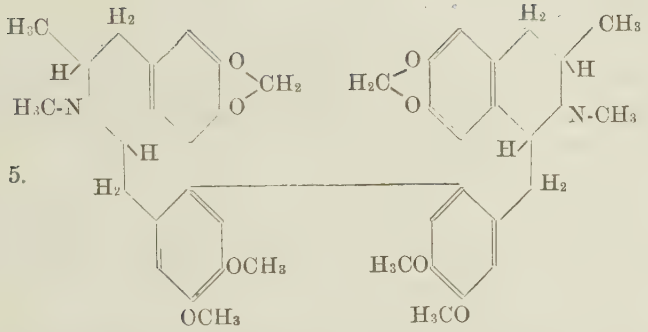
3.



4.



5.



Die entdiazotierte schwefelsaure Lösung wurde mit Zinkstaub reduziert um den Körper 2. zu vermeiden und im Eisschrank einige Tage sich selbst überlassen. Hierbei schied sich ein schwefelsaures Salz ab, welches aus Wasser wie auch aus Methanol umgelöst werden konnte, und in reinen, weissen Kristallen erhalten wurde. Die wässerige Lösung des Sulfates wurde mit Natronlauge versetzt und vom Ausgeschiedenen filtriert. Da die erhaltene Lauge alkaloidfrei war, konnte eine Phenolbase vom Typus 4. nicht vorliegen. Die Entstehung des Körpers 5. war aber nach den Erfahrungen Gadamers in dieser Menge nicht anzunehmen, und es blieb somit noch zu beweisen, ob es sich um den Körper 1. oder 3. handelte.

Zu diesem Zwecke stützten wir uns auf eine von Gadamer in die Alkaloidchemie eingeführte Oxydationsmethode vermittels Merkuriacetat [38]). Besagter Forscher hatte die Beobachtung gemacht, dass dieses Oxydationsmittel auf Laudanosinderivate derart einwirkt, dass eine Spaltung des Moleküls in einen stickstofffreien Körper, sowie in ein Isochinolinderivat eintritt (l. c.). Dagegen gelang es bei Isochinolin-phenanthrenderivaten wie Bulbocapninmethyläther nicht, eine Spaltung des Moleküls zu erreichen, sondern in jedem Falle wurde nur ein Didehydrokörper erhalten, der durch Reduktion in den Ausgangskörper zurückverwandelt wurde, jedoch optisch inaktiv war.

Nach den Vorarbeiten Gadamers mussten also bei der Oxydation mit Merkuriacetat, sofern der Körper 1. vorlag, zwei Wasserstoffatome aboxydiert werden und infolgedessen entsprechende Mengen Merkuroacetat zur Abscheidung kommen. Ferner musste das dehydrierte Produkt von gelber Farbe sein und nach der Reduktion wieder farblos werden, um den Ausgangskörper zurück-

[38]) Archiv 253, 274 (1915).

zuliefern. Lagen aber die Körper 3. oder auch 5. vor, so musste die Oxydation bis zur Spaltung des Moleküls gehen, was einmal an dem Auftreten eines nichtbasischen, stickstofffreien Körpers erkannt werden kann; zweitens dürfte dann eine Reduktion nicht mehr das Ausgangsmaterial wiedergewinnen lassen.

Wie spätere Versuche zeigten, traten die für das Methyldicentrin gemachten Erwartungen ein, sodass wir nunmehr den erhaltenen Körper als den von uns gewünschten ansprechen konnten. Auch die Analysen ergaben eindeutig die Formel des Körpers 1.

Das saure Filtrat des Methyldicentrinsulfats, welches noch geringe Mengen des letzteren und die Nebenbasen enthalten konnte, wurde zur Trennung von den Phenolbasen in Natronlauge eingegossen. So gelang es uns auch die Phenolbase zu isolieren, und durch Auflösen des ausgeschiedenen Harzes in verdünnter Schwefelsäure, und wiederholtes Eingiessen in Natronlauge, auch noch einen Teil Nichtphenole zu isolieren, die nach mehrfacher Reinigung über das schwefelsaure Salz kein Methyldicentrin mehr enthielten. Während das Methyldicentrin aus Aether gut kristallisiert, waren die anderen Nichtphenole darin sehr leicht löslich. Bemerkt sei noch, dass die vom Methyldicentrin dargestellten Salze alle schwerlöslich sind. So wurden das Platin- und Goldsalz sowie das Sulfat, Nitrat, Chlorhydrat, Bromhydrat, Jodhydrat und Pikrat hergestellt. Auch die mit den üblichen Farbreagentien erhaltenen Farben mögen an dieser Stelle Erwähnung finden.

Reagentien	Methyldicentrin	Dicentrin
konz. Schwefelsäure	Hellblau—blau dunkelblau—blassviolett in der Mitte rot	Anfangs farblos, rasch schön violett
konz. Salpetersäure	Braun — dann rot	—
Erdmanns-Reagens	Himmelblau	Farblos, rasch blau
Frochdes-Reagens	Dunkelgrün—blau dunkelblau—blaugrün dunkelgrün	Sofort tief blau
Mandelins-Reagens	Grün—schmutziggrün blaugrün—olivgrün	Tief blau

3. Teil.

Nach der Durchführung der Synthese des Methyldicentrins wandten wir uns wieder den Kondensationen der Dinitrohomoveratrole mit Methylhydrastinin, Cotarnin und auch mit Hydrastinin zu, da Robinson und Shinoda [39]) sowie Graesser-Thomas, Gulland und Robinson [40]) ähnliche Kondensationen mit Dinitrokörpern erfolgreich durchführten. So gelangen ihnen die Kondensationen mit 2,4-Dinitro-3-methoxytoluol und 6,7-Dimethoxy-dihydroisochinolin, und auch solche mit Cotarnin und 2,6-Dinitro-homoveratrol. Obgleich wir schon früher vergeblich unter den verschiedensten Bedingungen versucht hatten, das 2,6-Dinitro-homoveratrol, wie auch das 5,6-Dinitro-homoveratrol mit Hydrastinin zu kondensieren, und auch Robinson ohne Erfolg Kondensationen mit Hydrastinin versuchte, gelang uns die Kondensation dieses Mal bereits beim ersten Versuch. Es ist uns unmöglich, hierfür eine verständliche Erklärung zu geben, da der gelungene Versuch unter den gleichen Bedingungen und mit dem gleichen Material angesetzt worden war wie die früheren, gescheiterten Versuche. Auch mit dem Methylhydrastinin und Cotarnin erhielten wir Kondensate, wie sie der Reaktionsfähigkeit dieser Stoffe entsprechend auch erwartet werden durften.

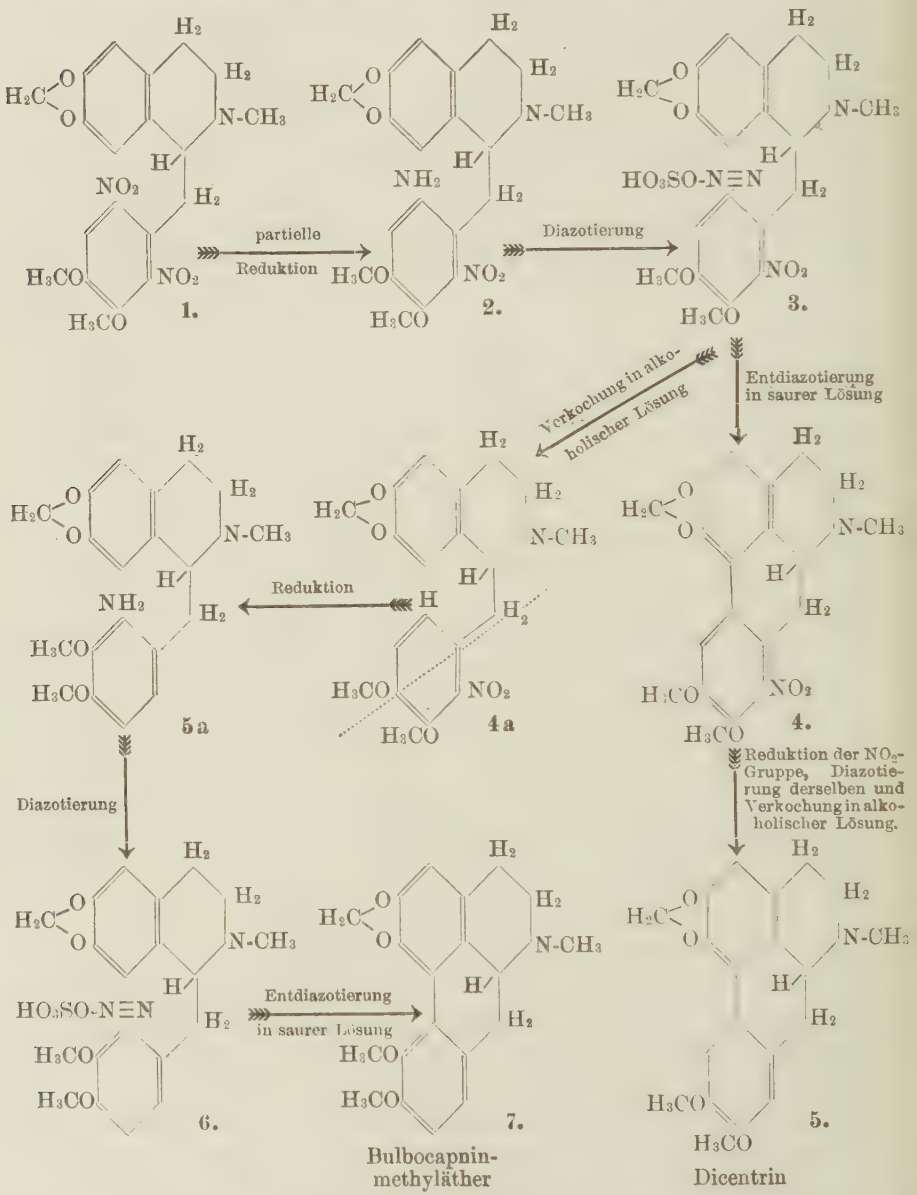
Die Aufarbeitung der Kondensationen geschah genau wie bei dem oben beschriebenen Kondensat des 6-Nitro-homoveratrols mit Methylhydrastinin. Die drei Produkte erhalten aus dem 2,6-Dinitrohomoveratrol und den drei eben genannten Basen, wurden nach dem Umlösen aus Methanol, worin alle sehr schwer löslich sind, in wohl definierten, glänzenden Kristallplättchen erhalten und zeigten einen scharfen Schmelzpunkt (uncorr.) wie folgt:

1-(2,6-Dinitroveratryl)-methylhydrastinin bei 163°,
1-(2,6-Dinitroveratryl)-Cotarnin bei 151° [41]) und
1-(2,6-Dinitroveratryl)-hydrastinin bei 141°.

Die Löslichkeit in verdünnten Säuren und Wiederausfällung durch Ammoniak, sowie das Verhalten Alkaloidreagentien gegenüber und endlich die Analysen zeigten uns an, dass wir die gewünschten Körper hatten. Wenngleich uns auch das 1-(2,6-Dinitroveratryl)-Cotarnin durch die im Isochinolinring vorhandene Methoxylgruppe in 8-Stellung keine Möglichkeit gab, diesen Körper in ein Isochinolinphenanthrenderivat zu verwandeln, so boten uns die beiden anderen

[39]) Chem. Soc. (1926) 1987.
[40]) Chem. Soc. (1926) 1971.
[41]) Robinson erhielt von diesem Körper einen Schmelzpunkt bei 141°.

Körper die Möglichkeit, zwei verschiedene Isochinolinphenanthrenderivate zu erhalten, wie nachstehende Formelbilder zeigen sollen.



In Formel 4a soll die punktierte Linie eine Achse vorstellen, um die man sich den Benzolkern gedreht vorstellen kann, sodass nach der Reduktion das Formelbild 5a entsteht.

Sofern die partielle Reduktion die Nitrogruppe in 6-Stellung angreift, wie es nach Arbeiten von Oberlin am 2,6-Dinitrohomoveratrol anzunehmen ist (l. c.), bieten sich zwei Wege, die zu verschiedenen Phenanthrenkörpern führen. Der eine Weg würde durch Diazotierung der Aminogruppe in 6-Stellung und Entdiazotierung in saurer Lösung zum Nitro-dicentrin führen, welches wiederum durch Reduktion der Nitrogruppe, Diazotierung und Verkochung des Diazoniumsalzes in alkoholischer Lösung das d,l-Dicentrin liefern müsste, wie es durch die Formelbilder 1, 2, 3, 4, 5 ausgedrückt ist. Der andere Weg jedoch würde beim Körper 3 abzweigen, indem die in 6-Stellung befindliche Diazoniumgruppe durch Verkochung in alkoholischer Lösung durch ein Wasserstoffatom ersetzt würde. Das erhaltene Nitro-laudanosinderivat wäre aber nach den bekannten Methoden durch Reduktion, Diazotierung und Verkochung in saurer Lösung leicht in den Bulbocapninmethyläther überzuführen. Dieser Weg ist durch die Formelbilder 1, 2, 3, 4a, 5a, 6, 7 angedeutet.

Sollte jedoch wider Erwarten bei der partiellen Reduktion erst die 2-Nitrogruppe reduziert werden, so würde bei gleicher Reihenfolge der Reaktionen auf dem ersten Wege (Formelbilder 1, 2, 3, 4, 5) der Bulbocapninmethyläther gewonnen werden, und auf dem zweiten Wege (Formelbilder 1, 2, 3, 4a, 5a, 6, 7) das d,l-Dicentrin.

Zu unseren weiteren Versuchen wählten wir das 1-(2,6-Dinitroveratryl)-hydrastinin, um zum Bulbocapninmethyläther zu kommen, wodurch dann ein endgültiger Beweis für die Stellung der Dioxymethylengruppe im besagten Körper erbracht wäre.

Die partielle Reduktion führten wir in Aethanol aus, dem ein 100%iger Ueberschuss an berechnetem Ammoniakspiritus hinzugefügt war, und leiteten dann trockenes Schwefelwasserstoffgas ein. Nach beendeter Reduktion versetzten wir das Reaktionsgemisch mit 1%iger Salzsäure, um das entstandene Nitramin in Lösung zu halten und zogen den Alkohol im Vakuum ab. Aus der sauren Lösung liess sich ein gut kristallisierender, orange gefärbter Körper gewinnen, der nach dem Reinigen über das Sulfat einen scharfen Schmelzpunkt bei 154° (uncorr.) zeigte und mit dem Ausgangsmaterial vermischt eine Schmelzpunktsdepression ergab. Das erhaltene Produkt liess sich diazotieren und dann mit Resorcin zu einem roten Farbstoff kuppeln, was uns das Vorhandensein einer Aminogruppe anzeigte. Durch die Analysen konnten wir dann feststellen, dass wir das gewünschte Nitramin hatten. Der Mangel an Substanz machte es

uns leider unmöglich, eine Oxydation des Nitramins durchzuführen, um die Stellung der reduzierten Nitrogruppe festzustellen. Aus den bereits schon genannten Gründen nahmen wir an, dass die Reduktion an der 6-Nitrogruppe angegriffen hatte, was uns das Endprodukt auch zeigen würde, da entweder Dicentrin oder Bulbocapninmethyläther entstehen musste. Um zu dem letzteren Produkt zu gelangen, diazotierten wir und verkochten in alkoholischer Lösung, wodurch die Diazoniumgruppe durch ein Wasserstoffatom ersetzt werden sollte (Formelbild 5.). — Bei der Aufarbeitung dieser Lösung erhielten wir jedoch nur eine kleine Ausbeute eines rötlichen Oeles mit basischen Eigenschaften, das nicht zum Kristallisieren gebracht werden konnte.

Da unser Material aufgebraucht war, konnten wir leider diese Synthesen nicht ganz zur Durchführung bringen, doch hoffen wir über den weiteren Verlauf unserer Arbeiten noch berichten zu können.

Um einen endgültigen Konstitutionsbeweis des heute in der Therapie häufig angewandten Bulbocapnins zu geben, wurde von uns bereits eine Arbeit begonnen, die sich mit der Synthese dieses Körpers bzw. seines Aethyläthers beschäftigt. Als Ausgangsmaterial soll uns hierbei das acetylierte bzw. äthylierte Nitro-isokreosol dienen sowie das Hydrastinin. Auch das 2,6-Dinitroisokreosol, äthyliert und acetyliert, wird bei diesen Kondensationen in Anwendung kommen. Dieses bietet nicht nur grössere Aussichten auf das Gelingen der Kondensation, sondern ausserdem ist uns noch Gelegenheit gegeben, ein neues Alkaloid der Glaucinreihe zu synthetisieren. Durch die Anwendung eines Isokreosolderivates bringt man die Hydroxyl- oder Aethoxyl-Gruppe in die gleiche Stellung wie die Hydroxyl-Gruppe im Bulbocapnin, dessen Formel Gadamer sowie Gadamer und Kuntze im Jahre 1911 aufstellten [42]).

[42]) Archiv 249, 598 (1911).

Versuche.

Als Ausgangsmaterial für diese Synthese diente uns das Hydrastininhydrochlorid sowie das Methylhydrastininhydrochlorid [1]), welche als solche wie auch in Form der freien Basen als Kondensationskomponenten angewandt wurden. Ferner das Kreosol, welches uns als das geeignetste Ausgangsmaterial zur Herstellung unserer Nitrokondensationskomponenten erschien. Zu erwähnen ist jedoch, dass bei allen später genannten Versuchen stets nur Kreosol verwandt wurde, welches nach der Clemmensen'schen Reduktionsmethode [2]) hergestellt wurde, da bei der Verarbeitung von Buchenholzteerkreosol [3]) wohl die gewünschten Nitroprodukte erhalten wurden, diese jedoch nach mehrmaligem fraktionierten Umkristallisieren nicht den Schmelzpunkt ergaben, den die Nitrokörper aus synthetischem Kreosol bereits nach einmaligem Umlösen aufweisen. So zeigte z. B. das 6-Nitro-homoveratrol, hergestellt aus synthetischem Kreosol, nach einmaligem Umlösen aus Aethanol den Schmelzpunkt 119° (uncorr.), während das unter den gleichen Bedingungen aus Buchenholzteerkreosol nach neunmaligem Umlösen aus Aethanol nur einen Schmelzpunkt von 111° (uncorr.) zeigte. Der Mischschmelzpunkt beider Körper liegt bei 116° (uncorr.) und zeigt somit keine Depression.

1. Teil

Kreosol.

2000 g granuliertes, voluminöses Zink werden in 5%iger Quecksilberchloridlösung eine Stunde lang amalgamiert. Das ungewaschene, ungetrocknete Zink wird nun in einem Rundkolben mit 4500 ccm Salzsäure (1:1) übergossen [4]) und erhitzt. Nach dem Eintreten einer lebhaften Wasserstoffentwicklung wird durch den Rückflusskühler im Verlaufe von zwei Stunden 300 g Vanillin

[1]) Diese Körper wurden dem Institut von der Firma E. Merck-Darmstadt freundlichst zur Verfügung gestellt.

[2]) B. 46, 1837 (1913). B. 47, 51, 681 (1914).

[3]) Das verwandte Buchenholzteerkreosol war dem Institut vom Verein für chem. Industrie in Mainz freundlichst überlassen worden.

[4]) Bei Anwendung entsprechender Mengen Salzsäure, wie Clemmensen sie bei der Reduktion von p-Oxy-benzaldehyd (B. 47, 61 (1913) anwendet, konnten keine so guten Ausbeuten erzielt werden. Da derselbe Autor der Ansicht ist, dass die Ausbeuten sich nach der Konzentration der Salzsäure richten, wurde von vielen Versuchen die obenstehende Anordnung als bisher die beste gefunden. — Versuche, mit Zink zu arbeiten, welches kürzere oder längere Zeit bzw. überhaupt nicht amalgamiert wurde, erwiesen sich als nicht besonders vorteilhaft.

portionsweise hinzugesetzt, welches in kleinen Mengen roher Salzsäure aufgeschwemmt ist. Nach dieser Zeit wird noch eine weitere Stunde gekocht, um die letzten Anteile des Aldehydes zu reduzieren. Ist die Reduktion beendet, so wird sofort aus dem gleichen Kolben das gebildete Kreosol, welches in Form eines hellgelben Oeles in der Reaktionsflüssigkeit schwimmt, mit überhitztem Wasserdampf abgeblasen, bis keine Oeltröpfchen mehr übergehen. Die abgeblasene Flüssigkeit wird zweimal ausgeäthert, die ätherische Lösung dreimal mit einer halbgesättigten Natriumbisulfitlösung ausgeschüttelt, um unveränderten Aldehyd zu entfernen und nun die Natriumbisulfitlösung zweimal ausgeäthert. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden getrocknet, der Aether destilliert und das so gewonnene Kreosol unter 741 mm Druck destilliert, wo bei 219° bis 220° (uncorr.) fast alles übergeht. 247 g reinstes Kreosol wurden erhalten, was einer Ausbeute von etwa 90,8% entspricht.

Die Darstellung der benötigten Nitrokörper, wie das 6-Nitro-homoveratrol, das 2,6- und 5,6-Dinitro-homoveratrol, geschah nach den von Oberlin vorgeschriebenen Arbeitsweisen, sodass es sich erübrigt, dieselben hier nochmals zu beschreiben.

Darstellung der freien Base des Hydrastinins aus dem Chlorhydrat[5]).

Diese elementare Reaktion, welche an und für sich kaum noch beschrieben zu werden braucht, mag hier dennoch Aufnahme finden, da wir einige Aenderungen vornahmen, die die Methode vereinfachte und die Ausbeute an reiner Base verbesserte.

Da die freien Basen des Hydrastinins, Methylhydrastinins und Cotarnins nicht leicht in Aether löslich sind und schon verhältnismässig niedere Temperaturen schädlich auf die freien Basen einwirken, arbeiteten wir folgende Methode aus, die es uns ermöglichte, den grossen Mengen Aether, sowie jeder Erwärmung aus dem Wege zu gehen.

10 g des Hydrastininhydrochlorids löst man in 100 ccm Wasser in einem Scheidetrichter und sättigt die gelbe Flüssigkeit mit Aether. Unter dauernder Kühlung und kräftigem Schütteln wird durch das Trichterrohr 5 bis 10%ige Natronlauge zugegeben, wodurch eine kristalline Abscheidung der freien Base des Hydrastinins erfolgt.

[5]) Diese Methode lässt sich auch für das Methylhydrastinin und Cotarnin anwenden.

Ist alles ausgefällt, so wird der gesamte Trichterinhalt auf einer Nutsche abgesaugt und mit wenig Wasser und Aether nachgewaschen, worauf man völlig trocken saugt. Aus dem vom Aether befreiten Filtrate fällt man mit Natronlauge noch die gelösten Mengen, löst diese in wenig verdünnter Salzsäure und verfährt wie oben angegeben. So wird eine nahezu quantitative Ausbeute der freien Base erzielt, die bereits fein kristallin ist und einen scharfen Schmelzpunkt bei 103° (uncorr.) zeigt.

2. Teil.

Kondensation des Methylhydrastinins mit 6-Nitro-homoveratrol zu 1-(3',4'-Dimethoxy-6'-nitro-benzyl)2-N-methyl-3-methyl 6,7-dioxymethylen-1,2,3,4,tetrahydro-isochinolin.

5 g der freien Base des Methylhydrastinins werden mit 5 g 6-Nitro-homoveratrol innig vermischt und in 50 ccm Aethanol(absolut), das 0,5 g Natrium enthält, gelöst und auf dem Wasserbade bis zum beginnenden Sieden erhitzt. Die anfänglich gelbe Lösung nimmt allmählich eine rote Farbe an und wird, sobald die ersten Siedeblasen emporsteigen, in ein weithalsiges, verschliessbares Gefäss gegossen und eine Woche im Eisschrank aufbewahrt. 5 solcher Kondensationen hatten nach dieser Zeit 36,65 g hellgelbe, glitzernde Kristalle abgeschieden.

Die abgenutschte, alkoholische Mutterlauge wird im Vakuum stark eingeengt, der Rückstand mit wenig Eisessig aufgenommen (wobei starke Erwärmung und klare, tiefrote Lösung eintritt), und die so erhaltene Lösung (70 ccm) in etwa 3 Liter Wasser unter Umrühren eingegossen. Hierbei scheidet sich unverändertes 6-Nitro-homoveratrol aus, welches nach 24 Stunden abgenutscht werden kann. Das schwach essigsaure, bräunliche Filtrat wird nun mit Ammoniak (10%ig pyridinfrei [6]) versetzt und so die Nitrobase ausgefällt, die nur noch in geringer Menge in der Mutterlauge enthalten ist. Nach abermals 24 stündigem Stehen kann auch diese abgenutscht werden, und es verbleibt nun ein Filtrat, welches mit Quecksilberjodid-jodkalium eine starke Fällung gibt, also noch Alkaloid enthalten muss, welches jedoch nicht mit Ammoniak noch mit Natronlauge

[6]) Wenn im weiteren Verlauf dieser Arbeit vom Ammoniak die Rede ist, so ist stets damit 10%iges pyridinfreies gemeint.

ausschüttelbar ist. Es kann somit keine tertiäre Base mehr vorliegen, und da wir an Hand des ausgeschiedenen Kondensationsproduktes sowie des zurückgewonnenen 6-Nitro-homoveratrols berechnen konnten, dass auch kein Kondensationsprodukt mehr vorliegen kann oder nur in geringen Mengen, vernachlässigten wir die Untersuchung dieses Alkaloides, das wahrscheinlich aus einem oder mehreren Oxydationsprodukten des Methylhydrastinins besteht.

Zur Reinigung der ausgeschiedenen, hellgelben Kristalle wird die getrocknete, feinst gepulverte Substanz in wenig Eisessig gelöst, und diese Lösung in viel Wasser eingegossen. Auch hier scheidet sich noch eine geringe Menge unverändertes 6-Nitro-homoveratrol ab, welches nach einigen Stunden abgenutscht werden kann. Die schwach essigsaure Lösung wird nun unter starkem Rühren mit Ammoniak versetzt, bis nichts mehr ausfällt. Nach 24 Stunden kann der gut abgesetzte, eigelbe Niederschlag abgenutscht und mit Wasser gewaschen werden. Das getrocknete und gepulverte Produkt wird in viel Methanol kochend gelöst, filtriert und die erhaltene klare, hellgelbe Lösung einen Tag in einen Eisschrank gestellt. Es scheiden sich nun sehr schön ausgebildete, hellgelbe, glitzernde Kristallplättchen aus, die einen scharfen Schmelzpunkt bei 158° (uncorr.) zeigen. Durch mehrmaliges Umlösen war der Schmelzpunkt nicht zu verändern. Die Nitrobase ist löslich in Säuren, schwerlöslich in Methanol und Aethanol.

Analysen: 0,1600 g Sbst. = 0,3654 g CO_2 = 0,0858 g H_2O. 0,1703 Sbst. = 0,3895 g CO_2 = 0,0936 g H_2O. 3,748 mg Sbst. = 8,68 mg CO_2 = 2,16 mg H_2O. 4,907 mg Sbst. = 11,38 mg CO_2 = 2,75 mg H_2O. 4,053 mg Sbst. = 9,27 mg CO_2 = 2,19 mg H_2O. 4,113 mg Sbst. = 9,44 mg CO_2 = 2,24 mg H_2O. 4,290 mg Sbst. = 0,270 ccm N, 24°, 747 mm 5,823 mg Sbst. = 0,364 ccm N, 20°, 749 mm. 8,588 mg Sbst. = 9,940 mg AgJ = 15,3% OCH_3.

$C_{21}H_{24}O_6N_2$: Berechnet: C = 62,97%, H = 6,04%, N = 7,00%, OCH_3 = 15,49%.

Gefunden: C = 62,7%, H = 6,1%, N = 7,1%, OCH_3 = 15,3%.

Analyse: 5,552 mg Sbst. = 9,940 mg AgCl = 7,97% Cl.

$C_{21}H_{24}O_6N_2 \cdot HCl$: Berechnet: Cl = 8,13%.

Gefunden: Cl = 8,00%.

Reduktion des 1-(6-Nitroveratryl-)-methylhydrastinins zu 1-(3',4'-Dimethoxy-6'-amido)2-N-methyl-3-methyl-6,7-dioxymethylen 1,2,3,4 tetrahydroisochinolin.

17 g feinst gepulvertes, geschmolzenes Zinnchlorür werden in 50 ccm Eisessig suspendiert und solange trockenes Salzsäuregas

eingeleitet, bis alles Zinnchlorür in Lösung gegangen ist. Diese Lösung wird zu einer Lösung von 5 g 1-(6-Nitroveratryl)-methylhydrastinin in wenig Eisessig gegeben und auf dem Wasserbade zwei Stunden erwärmt, ungeachtet ob ein Niederschlag oder gar ein dicker Brei entsteht. Nach dieser Zeit ist das anfänglich entstandene Zinndoppelsalz in das Zinn(4)salz der Aminbase übergeführt und kann nach dem Erkalten abgenutscht und mit Aether nachgewaschen werden.

Das vom Eisessig befreite Zinn(4)salz wird mit Wasser aufgenommen, die wässerige Lösung erwärmt und nun mit Schwefelwasserstoffgas behandelt. Zu dem vom Zinnsulfid befreiten Filtrate wird solange verdünnte Ammoniaklösung unter Umrühren zugesetzt, bis kein Niederschlag mehr fällt. Nach einiger Zeit kann abgenutscht und mit schwach ammoniakalischem Wasser nachgewaschen werden. Da das erhaltene Rohprodukt in den gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich ist, erzielten wir eine Reinigung durch mehrmaliges Umlösen und Fällen und nachträgliche Ausätherung. Die ätherische Lösung wird dann auf ein nicht zu geringes Volumen eingeengt und der Kristallisation überlassen. Es kristallisiert in rein weissen Nadeln, die in Büscheln angeordnet sind und einen scharfen Schmelzpunkt bei 114° zeigen. Wenige Nädelchen in schwach salzsaurem Wasser gelöst geben auf Zusatz eines Tropfens Eisenchloridlösung eine schöne, dunkelblaue Färbung, wie sie auch Harworth, Perkin und Rankin beim 6-Aminoveratrylhydrohydrastinin beobachteten.

Analysen: 3,830 mg Sbst. = 9,51 mg CO_2 = 2,43 mg H_2O. 3,800 mg Sbst. = 9,47 mg CO_2 = 2,40 mg H_2O. 4,273 mg Sbst. = 0,294 ccm N, 17°, 749 mm. 4,662 mg Sbst. = 0,312 ccm N, 18°, 763 mm. 4,188 mg. Sbst. = 5,210 mg AgJ = 16,44% OCH_3.

$C_{21}H_{26}O_4N_2$: Berechnet: C = 68,07%, H = 7,08%, N = 7,56%, OCH_3 = 16,75%
Gefunden: C = 67,8%, H = 7,08%, N = 7,8%, OCH_3 = 16,44%.

Diazotierung und Entdiazotierung des 1-(6-Aminoveratryl)-methylhydrastinins zum d,l Methyldicentrin.

Wie aus den Arbeiten Gadamers hervorgeht, geschieht diese Reaktion am besten in kleinen Anteilen.

Je 2 g der Aminbase werden in 20 ccm 10%iger Schwefelsäure gelöst und hierauf gut gekühlt, indem noch 20 bis 30 g kleiner

Eisstückchen jeder Portion zugefügt werden. Nachdem die Temperatur auf 0° gesunken ist, wird durch Zugabe einer doppelt normalen Natriumnitritlösung im Ueberschuss unter dauerndem Umschwenken diazotiert, wobei darauf zu achten ist, dass nach beendeter Zugabe Jodkaliumstärkepapier sofort gebläut wird, und Kongopapier noch die saure Reaktion anzeigt. Hierbei nimmt die anfänglich tiefrote Lösung eine dunkelgrüne Färbung an. Kupplungsversuche dieser Lösung mit Resorcin und β-Naphtol verlaufen positiv. Nach einer Zeit von etwa 20 Minuten, während der die Temperatur der Lösung unter + 10° gehalten wird, wird jeder Ansatz mit etwa 0,1 g Kupferpulver (Naturkupfer C Kahlbaum) versetzt und auf dem Wasserbade erwärmt. Es setzt nun eine lebhafte Stickstoffentwicklung ein, die von Zeit zu Zeit durch Umschwenken unterstützt wird. Die dunkelgrüne Farbe schlägt hierdurch wieder in rot um, und nach etwa 20 Minuten hört die Stickstoffentwicklung völlig auf. Die entdiazotierte Lösung wird bei Zimmertemperatur 2 bis 3 Stunden sich selbst überlassen, um dann vom Kupferpulver getrennt zu werden. Die so erhaltenen Lösungen werden vereinigt und mit Zinkstaub, nötigenfalls unter gelindem Erwärmen, reduziert. Nach einer Stunde kann dann die aufgehellte Lösung vom Zinkstaub filtriert und im Eisschrank einige Tage gut gekühlt werden. Während dieser Zeit scheidet sich ein gelbbrauner Bodenkörper ab, der aus Methyldicentrinsulfat besteht und etwa 20% der zu erhaltenen Menge entspricht.

Die Mutterlauge enthält noch geringe Mengen des Methyldicentrins, einen Teil phenolischer Alkaloide und einen Teil eines nichtphenolischen Alkaloides. Zur Trennung wird mit Ammoniak alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die ätherische Schicht wird dann mehrmals mit Natronlauge ausgeschüttelt und nun die Natronlauge zur ammoniakalischen Mutterlauge gegeben und mit Salzsäure schwach angesäuert. Hieraus lässt sich durch Sodalösung und darauffolgender Ausätherung die Phenolbase gewinnen. Die beiden Nichtphenolbasen sind in der ersten Ausätherung enthalten und können durch die verschiedene Löslichkeit ihrer Sulfate getrennt werden. Methyldicentrinsulfat ist bedeutend schwerer löslich.

Das anfänglich erwähnte, ausgeschiedene Methyldicentrinsulfat wird in Wasser heiss gelöst und nach dem Erkalten in eine 5%ige Natronlauge, tropfenweise unter gutem Umrühren, gegeben. Es scheidet sich hierbei ein voluminöser, nichtphenolischer Körper ab,

der zur weiteren Reinigung in verd. Schwefelsäure gelöst und auf gleiche Weise ausgefällt wird. So gelingt es, das Methyldicentrin von den phenolischen Beimengungen völlig zu trennen, da diese in den alkalischen Mutterlaugen zurückbleiben. Das Methyldicentrin kann nun noch weiter über das Sulfat gereinigt werden, um endlich als freie Base aus Aether in reinen, weissen Nadeln, die zu Büscheln geordnet sind, erhalten zu werden. Der Schmelzpunkt liegt bei 133°—134°.

Analysen: 3,885 mg Sbst. = 10,15 mg CO_2 = 2,32 mg H_2O · 3,787 mg Sbst. = 9,87 mg CO_2 = 2,18 mg H_2O · 4,959 mg Sbst. = 0,178 ccm N, 22°, 752 mm. 5,114 mg Sbst. = 0,184 ccm N, 20°, 753 mm. 7,760 mg Sbst. = 10,300 mg AgJ = 17,5% OCH_3 · 7,078 mg Sbst. = 9,37 mg AgJ = 17,4% OCH_3.

$C_{21}H_{23}O_4N$: Berechnet: C = 71,35%, H = 6,56%, N = 3,97%, OCH_3 = 17,05%.

Gefunden: C = 71,2%, H = 6,56%, N = 4,1%, OCH_3 = 17,45%.

Salze des Methyldicentrins.

Das Sulfat ist leicht zu gewinnen, indem die Base in verd. Schwefelsäure heiss gelöst und dann die Lösung abgekühlt wird. Es kristallisiert in feinsten, weissen Nädelchen zu voluminösen Drusen geordnet, sodass fast die ganze Flüssigkeit erstarrt. In Wasser ist das Sulfat schwerlöslich, aus Methanol kristallisiert es in glänzenden, farblosen, gut ausgebildeten Kristallen. Der Schmelzpunkt liegt bei 200°, bei 90° ist bereits ein Sintern, bei 103° ein Schmelzen und bei 110° wieder ein Erstarren zu beobachten, welches Verhalten auf Abgabe von Kristallwasser zurückzuführen ist.

Analysen: 0,4256 g Sbst. = 0,1218 g $BaSO_4$ = 12,00% H_2SO_4.

$(C_{21}H_{23}O_4N_2)\cdot H_2SO_4$: Berechnet: H_2SO_4 = 12,19%.

Gefunden: H_2SO_4 = 12,00%.

0,2968 g Sbst. = Verlust an H_2O = 0,0498 g. 0,0879 g Sbst. = Verlust an H_2O = 0,0144 g.

$(C_{21}H_{23}O_4N_2)\cdot H_2SO_4 + 9H_2O$: Berechnet: H_2O = 16,77%.

Gefunden: H_2O = 16,6%.

Das Chlorhydrat wird erhalten durch heisses Lösen der freien Base in verd. Salzsäure und darauffolgender Abkühlung. Es ist rein weiss gefärbt, in Wasser schwerlöslich und löslich in heissem Methanol. Es hat keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern verkohlt allmählich von 210° bis 235°, zwischen 255° bis 260° ist ein Schmelzfluss zu beobachten.

Das Bromhydrat ist leicht durch Zugabe von Bromkaliumlösung zur wässerigen Lösung des Sulfates zu erhalten. Es ist in Wasser auch schwerlöslich und zeigt bei 253° eine Schmelze, nachdem es sich von 230° bis 253° leicht verfärbte.

Das Jodhydrat wird wie das eben genannte Bromhydrat gewonnen, indem eine Jodkaliumlösung verwendet wird. Bei 210° beginnt Dunkelfärbung, bei 248° sintert es, um bei 249° zu schmelzen.

Das Nitrat ist in Wasser schwer löslich und wird daher durch Ausschütteln einer ätherischen Lösung der freien Base mit verdünnter Salpetersäure gewonnen. Aus Aethanol kristallisiert es in gut ausgebildeten Kristallen und schmilzt bei 239° bis 240°, nachdem bei 212° bis 215° Dunkelfärbung eintrat.

Das Perchlorat wird durch Versetzen der wässrigen Lösung des Sulfates mit Perchlorsäure erhalten; es fällt dabei in feinen, weissen Nädelchen aus. Bei 240° bis 250° färbt sich die Substanz dunkel, um bei 252° zu schmelzen.

Das Pikrat ist rein gelb gefärbt und wird durch Zusammengeben der alkoholischen Basen- und Pikrinsäurelösung gewonnen. Bei 185° bis 200° tritt leichte, bei 200° bis 210° völlige Dunkelfärbung auf und bei 260° ist die Substanz noch nicht geschmolzen.

Das Platinsalz ist ebenfalls leicht gelb gefärbt und wird durch Zugabe der alkoholischen Basenlösung zur angesäuerten Platinchloridlösung erhalten. Es schmilzt bei 217° unter Verkohlung.

Das Goldsalz wird, wie das Platinsalz, nur durch Goldchloridlösung erhalten, ist fleischfarben und schmilzt bei 134° unter Verkohlung.

Sowohl das Platin- wie auch das Goldsalz sind zu analytischen Zwecken wenig geeignet.

3. Teil.

Kondensation des Hydrastinins mit 2,6-Dinitrohomoveratrol zum 1-(3',4'-Dimethoxy-2',6'-dinitrobenzyl)-2-N-methyl-6,7-dioxymethylen 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.

Zu einer Lösung von 5 g 2,6-Dinitrohomoveratrol in soviel Methanol, dass alles in der Kälte gelöst bleibt, wird eine Lösung von 5 g Hydrastinin in 20 ccm Methanol hinzugefügt und gut umgeschüttelt. In das noch klare Gemisch wird nun eine Lösung von

1 g Natrium in 10 ccm Methylalkohol gegeben, das Gefäss gut verkorkt und im Dunklen eine Woche kalt aufbewahrt. Nach dieser Zeit wird die rote Mutterlauge von den ausgeschiedenen gelben, derben Kristallen abgesaugt und nach weiter untenstehender Methode verarbeitet.

Die erhaltene, schon sehr reine Dinitrobase wird getrocknet, fein gepulvert und in wenig Eisessig gelöst, um dann unter Umrühren in viel Wasser gegossen zu werden. Hier scheidet sich nach 24stündigem Stehen eine kaum erwähnenswerte Menge des unveränderten 2,6-Dinitrohomoveratrols ab, die durch Abnutschen getrennt wird. Das völlig klare, schwach gelb gefärbte Filtrat wird nun unter stetem Umrühren mit Ammoniak versetzt, bis nichts mehr ausgefällt wird. Nach mehreren Stunden kann auch dieser Niederschlag abgesaugt werden, um nach dem Trocknen aus viel kochendem Methanol umgelöst zu werden. Da die Dinitrobase in kaltem Methanol fast unlöslich ist, kommt sie in wohlausgebildeten, glänzenden, hellgelben Kristallplättchen fast quantitativ wieder heraus. Die Ausbeute betrug etwa 87 % der Theorie und der Schmelzpunkt lag bei 141° (uncorr.).

Aus der alkoholischen Kondensationsmutterlauge kann gleichfalls noch ein Teil 2,6-Dinitrohomoveratrol und wenig Dinitrobase gewonnen werden, indem das Methanol im Vakuum abgezogen und der Rückstand in wenig Eisessig aufgenommen wird. Diese Lösung behandelt man nun wie oben angegeben, und erhält so noch den Ueberschuss an 2,6-Dinitrohomoveratrol zurück und ebenfalls noch eine geringe Menge der Dinitrobase. Hierbei ist jedoch zu bemerken, dass das ammoniakalische Filtrat der Dinitrobase noch stark gefärbt ist, mit Quecksilberjodidjodkalium eine Fällung in schwach salzsaurer Lösung eintritt und somit noch Alkaloide enthält, die jedoch nicht ausschüttelbar sind. Da jedoch an Hand des zurückgewonnenen 2,6-Dinitrohomoveratrols sowie der kondensierten Base berechnet werden kann, dass es sich nicht um ein Kondensationsprodukt handeln kann, so ist anzunehmen, dass hier Oxydationsprodukte des Hydrastinins vorliegen.

Analysen: 3,660 mg Sbst. = 7,48 mg CO_2 = 1,64 mg H_2O .
3,915 mg Sbst. = 8,02 mg CO_2 = 1,77 mg H_2O .
4,809 mg Sbst. = 0,404 ccm N, 23°, 765 mm . 5,407 mg Sbst. = 0,458 ccm N, 22°, 754 mm . 8,080 mg Sbst. = 8,45 mg AgJ . 8,828 mg Sbst. = 9,03 mg AgJ .
$C_{20}H_{21}O_8N_3$: Berechnet: C = 55,66 % H = 4,91 % N = 9,74 % OCH_3 = 14,37 %
Gefunden: C = 55,75 % H = 5,0 % N = 9,73 % OCH_3 = 13,8 %

Partielle Reduktion des 1-(2,6-Dinitroveratryl)-hydrastinins zum 1-(3',4'-Dimethoxy-2'-nitro-6'-amido-benzyl)-2-N-methyl-6,7-dioxymethylen-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.

3 g Dinitrobase werden fein gepulvert und in einem mit Einleitungs- und Kühlrohr versehenen Rundkolben mit soviel Aethanol versetzt, wie zur Lösung bei Siedehitze erforderlich ist. In die etwa 60° heisse Lösung wird nun ein Strom von gewaschenem Schwefelwasserstoffgas eingeleitet und die Hälfte der berechneten Menge Ammoniakspiritus hinzugefügt. Nun lässt man die Lösung auf dem Wasserbade allmählich erkalten und gibt von Zeit zu Zeit den Rest der berechneten Menge Ammoniakspiritus hinzu. Sobald das Reaktionsgemisch Zimmertemperatur angenommen hat, ersetzt man das Wasserbad durch eine Kältemischung und gibt nun noch einen 100 %igen Ueberschuss an Ammoniakspiritus hinzu, worauf nach etwa einer halben Stunde das Einleiten von Schwefelwasserstoffgas unterbrochen wird. Die anfänglich hellgelbe Flüssigkeit hat hierbei allmählich eine orange Farbe angenommen, die sich noch vertieft, sobald nach dem Einleiten durch Kochen auf dem Wasserbade der überschüssige Schwefelwasserstoff und das Ammoniak vertrieben wird. Zur erkalteten Lösung setzt man nun einen Ueberschuss an 1 %iger Salzsäure zu, saugt vom abgeschiedenen Schwefel ab, und befreit das klare Filtrat durch Vakuumdestillation vom Alkohol. Die zurückbleibende salzsaure Lösung wird noch warm filtriert und das Filtrat mit Ammoniak versetzt und ausgeäthert.

Die nach starkem Einengen der ätherischen Lösung in Drusen kristallisierende Nitramin-Base ist noch recht unrein und kann über das salzsaure oder noch besser über das schwefelsaure Salz gereinigt werden. Die auf diese Art rein erhaltene Base kristallisiert in kleinen Wärzchen und ist orange gefärbt. Der Schmelzpunkt liegt bei 154° (uncorr.).

Analysen: 3,685 mg Sbst. = 8,12 mg CO_2 = 1,94 mg H_2O .
3,830 mg Sbst. = 8,46 mg CO_2 = 1,96 mg H_2O .

$C_{20}H_{23}O_6N_3$: Berechnet: C = 59,84 % H = 5,78 %
Gefunden: C = 60,1 % H = 5,8 %

Diazotierung und Verkochung in alkoholischer Lösung des 1-(2-Nitro-6-Amido-veratryl)-hydrastinins zum 1-(3',4'-Dimethoxy-2'-nitro-benzyl)-2-N-methyl-6,7-dioxymethylen-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.

0,5 g Nitraminbase werden in 5 ccm Aethanol gelöst und allmählich mit 3 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Nach dem Erkalten lässt man tropfenweise eine möglichst gesättigte Lösung von Natriumnitrit (etwas mehr als 1 Mol auf 1 Mol Nitraminbase) unter häufigem Schütteln zufliessen. Hierauf wird auf dem Wasserbade zur Vollendung der Reaktion erhitzt, bis die Stickstoffentwicklung aufhört. Der überschüssige Alkohol und der entstandene Aldehyd wird nun im Vakuum abgezogen und die zurückbleibende schwefelsaure Lösung mit Ammoniak versetzt und ausgeäthert. Durch Eingengen der getrockneten ätherischen Flüssigkeit war jedoch keine Kristallisation zu erhalten, selbst nachdem der Aether freiwillig völlig verdunstet war, blieb nur ein rotes Oel zurück, welches auch aus Aethanol nicht zum Kristallisieren gebracht werden konnte.

Kondensation des Methylhydrastinins mit 2,6-Dinitrohomoveratrol zum 1-(3',4'-Dimethoxy-2',6'-dinitro-benzyl)-2-N-methyl-3-methyl-6,7-dioxymethylen-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.

Die praktische Ausführung dieser Kondensation wurde gleich der auf Seite 34 beschriebenen Kondensationsanordnung des Hydrastinins mit 2,6-Dinitrohomoveratrol ausgeführt.

Es wurden hier hellgelbe, glitzernde Kristallplättchen erhalten, die nach dem Umlösen aus Methanol den Schmelzpunkt 163° zeigten.

Analysen: 3,970 mg Sbst. = 8,04 mg CO_2 = 1,90 mg H_2O .
3,800 mg Sbst. = 7,68 mg CO_2 = 1,73 mg H_2O .
4,274 mg Sbst. = 0,348 ccm N, 20°, 788 mm . 4,986 mg Sbst. = 0,409 ccm N, 23°, 758 mm.

$C_{21}H_{23}O_8N_3$: Berechnet: C = 56,61 % H = 5,21 % N = 9,43 %
Gefunden: C = 55,2 % H = 5,2 % N = 9,4 %

Kondensation des Cotarnins mit 2,6-Dinitrohomoveratrol zum 1-(3',4'-Dimethoxy-2',6'-dinitro-benzyl)-2-N-methyl-6,7-dioxymethylen-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.

Die Versuchsanordnung dieser Kondensation wurde, wie schon die vorhergehende nach der auf Seite 34 beschriebenen Methode gewählt. Auch hier wurden hellgelbe, glitzernde Kristallplättchen erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol den Schmelzpunkt bei 151° zeigten.

Analysen: 3,800 mg Sbst. = 7,56 mg CO_2 = 1,73 mg H_2O. 3,755 mg Sbst. = 7,49 mg CO_2 = 1,78 mg H_2O . 4,984 mg Sbst. = 0,400 ccm N, 21°, 767 mm. — 4,484 mg Sbst. = 0,354 ccm N, 20°, 765 mm. — 6,255 mg Sbst. = 9,63 mg AgJ-20,3 % OCH_3.

$C_{21}H_{23}O_9N_3$: Berechnet: C = 54,64 % H = 5,03 % N = 9,10 % OCH_3 = 20,17 %
Gefunden: C = 54,4 % H = 5,1 % N = 9,3 % OCH_3 = 20,3 %

*

Kondensationen, die mit dem 5,6-Dinitrohomoveratrol und Hydrastinin, Methylhydrastinin sowie Cotarnin ausgeführt worden sind, ergaben gleichfalls Kondensate, die jedoch noch nicht aufgearbeitet wurden. Hierüber gedenken wir später noch berichten zu können.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom SS. 1924 bis zum SS. 1927 im pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Professor Dr. J. Gadamer, für das grosse Entgegenkommen, sowie für das wohlwollende Interesse, wie für die vielen Anregungen und die mir jederzeit gern gewährte Unterstützung, auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Desgleichen möchte ich nicht versäumen, auch Herrn Dr. M. Oberlin (Chemiker der Firma E. Merck-Darmstadt) für das rege Interesse, welches er dieser Arbeit stets entgegengebracht hat, herzlichsten Dank zu sagen.

Lebenslauf.

Am 23. 7. 1899 wurde ich, Kurt Diedrich Heinrich Brinkmann, als Sohn des Kaufmanns Heinrich Brinkmann und seiner Gattin Emmy geb. Burmeister, zu Hamburg geboren. Ich bin hamburgischer Staatsangehöriger und evang. Glaubens. Im Jahre 1906 bezog ich die Real-Vorschule in Eilbeck und nach abgelegtem Einjährigen-Examen besuchte ich die Oberrealschule in Eimsbüttel. Als Schüler trat ich im Frühjahr 1917 in den Heeresdienst ein und nahm am Feldzuge in Russland und Frankreich teil. Am 1. 4. 1919 vom Militär entlassen, besuchte ich ein Jahr lang den Schulkursus für Kriegsteilnehmer an der Oberrealschule vor dem Holstentore, wo ich im März 1920 meine Reifeprüfung bestand. Neben meiner Tätigkeit an der Oberrealschule besuchte ich einige wissenschaftliche Kollegs der Universität in Hamburg, und im Sommer-Semester 1920 erhielt ich dort einen Platz im chemischen Institut. Vom Winter-Semester 1920/21 ab war ich bei der philosophischen Fakultät der Universität in Marburg eingeschrieben, und bestand dort im SS. 1923 mein erstes Verbandsexamen und am 8. 12. 1925 die zweite Verbandsprüfung. Von Pfingsten 1924 bis Januar 1925 war ich mit wissenschaftlichen Arbeiten für die Firma E. Merck, Darmstadt, beschäftigt und nach dieser Zeit nahm ich die wissenschaftlichen Arbeiten zur Erlangung der Doktorwürde der philosophischen Fakultät auf.

*

Meine akademischen Lehrer waren:

in Hamburg: Rabe, Paneth, Koch, Lony, Ehrenstein, Kindler, Nielsen.

in Marburg: v. Auwers, Gadamer, Krollpfeiffer, Strecker, Thiel, Weigel.

Ihnen allen bin ich zu grossem Dank verpflichtet.